

\* Au cours de la maladie  
D'Alzheimer, quand faut-il  
arrêter les traitements  
anticholinestérasiques ?

- \* Quelles molécules ?
- \* Qu'en attendre ?
  - \* Un effet symptomatique ?
  - \* Un effet au long terme ?
  - \* Pas d'effet curatif ?
  - \* Un investissement symbolique ?
  - \* Les formes sévères en bénéficient-elles encore ?
- \* Qu'en craindre ?
  - \* Des évènements cardiovasculaires ?
  - \* Des évènements digestifs ?
  - \* Des évènements divers ?
  - \* Des interactions médicamenteuses ?
- \* Que craindre de leur abandon ?
  - \* Un syndrome de sevrage ?
  - \* Un déclin brutal ?
- \* Quand arrêter le traitement ?
- \* Coût collectif / Soins individualisés

\* PLAN

Maladie D'Alzheimer

- \* Tacrine (COGNEX)
- \* Donezepil (ARICEPT)
- \* Rivastigmine (EXELON)
- \* Galantamine (REMINYL)

Myasthénie

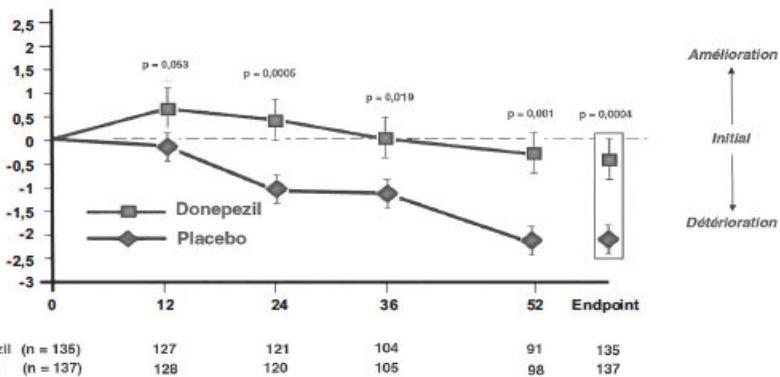
- \* Neostigmine (PROSTIGMINE)
- \* Pyridostigmine (MESTINON)
- \* Edrophonium (TENSILON)
- \* Ambenonium (MYTELASE)

Glaucome : Pilocarpine

**\* Quelles molécules ?**

- \* En intention de traiter
 

* Amélioration de tous les scores 10 %	IACE	placebo
* Amélioration ADAS-Cog > 4 pts 20 %	5%	
* Amélioration PDS > 10 %	10 %	15 %
* Amélioration CIBIC-Plus	25 %	20 %
	30 %	30 %
  
- \* Amélioration moyenne ADAS-Cog 2,7 Pts (/70) par rapport au placebo
  
- \* Un déclin ensuite parallèle aux groupes placebo
  
- \* Une seule étude comparative randomisée en double aveugle (Donézépil/ Rivastigmine) : pas de différence d'efficacité à deux ans



\* Un effet  
symptomatique ?

- \* Les extensions en ouvert des études pivot permettent mal de répondre à la question du maintien de l'effet à long terme, les comparaisons n'utilisant pas des groupes placebo mais une évolution théorique estimée d'après l'histoire naturelle moyenne de la maladie
- \* A trois ans il est estimé que l'effet est maintenu (les pentes de déclin restent parallèles sans se rejoindre)

\* Un effet au long terme ?

- \* Pas d'AMM lorsque le MMS est  $< 10$
- \* Polémique sur l'intérêt de les continuer lorsque dans les formes sévères
  - \* Outils d'évaluation essentiellement comportementaux
  - \* Observations ponctuelles de déclin brutal au décours des arrêts de ces traitements
  - \* Une seule étude : DOMINO : MMS 5 à 13 et Donepezil depuis plus de 3 mois, répartis en 4 groupes DNPZ PCB, DNPZ MMT, PCB MMT, PCB PCB

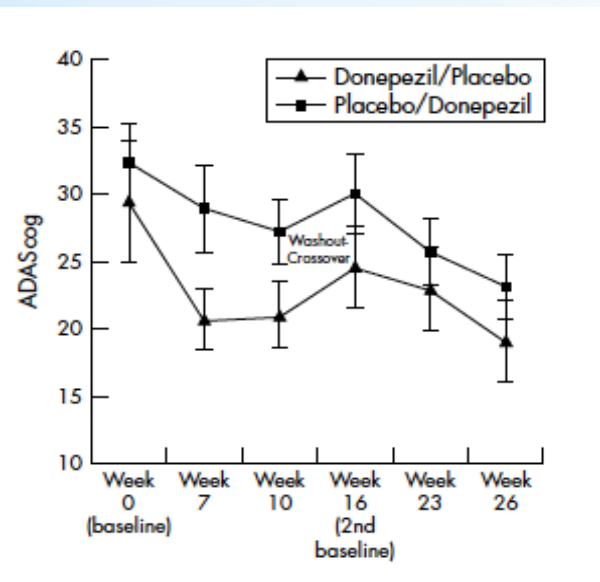
\* Les formes sévères en  
bénéficient-elles  
encore ?

Winblad B. & Al. Donepezil in patients with severe Alzheimers disease : double blind, parallel-group, placebo controlled study Lancet 2006 ; 367 : 1057-65

Howards R. & Al. Donepezil and Memantine for moderate to severe Alzheimer's disease NE IM 2012 366 : 10 : 893-903

- \* Les pentes globales du déclin des groupes traités et non traités sont parallèles
- \* Néanmoins quelques études publiées ont observé que les groupes traités de façon différée de 6 mois à 1 an ne rattrapent pas exactement les performance de ceux traités d'emblée
- \* Étude rétrospective de 1449 patients traités et 6119 non traités par Tacrine, gain de survie de 6 mois pour trois ans sous traitement\*

\*Ott BR, Laplane KL. Tacrine therapy is associated with reduced mortality in nursing home residents with dementia J Am Geriatr Soc 2002, 50: 35-40



\* Pas d'effet curatif ?

Ravina B. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study JNNP 2005 ; 76: 934-9

- \* Motivation du recours médical
- \* Entretien de l'espérance
- \* Entretien de l'estime de soi
  - \* Se prendre en charge
  - \* Prendre en charge
- \* Déqualification ou requalification de l'aidant principal (déresponsabilisé car non prescripteur mais responsabilisé car garant de la compliance thérapeutique)

**\* Un investissement symbolique ?**



- \* Les plus fréquents des effets indésirables des anticholinestérasiques
  - \* Nausées - vomissements
  - \* Douleurs abdominales - diarrhées
- \* Perte de poids 10 % des cas
- \* Élévation des transaminases

**\* Des signes digestifs ?**

- \* Syncopes x 3,15 et PM x 1,5 Fractures de hanche x 1,2 parmi 19803 MA traités par anticholinestérasiques versus 61499 non traités (étude rétrospective et groupes non comparables)\*
- \* La bradycardie n'est un effet indésirable que si elle est symptomatique\*\* et est en moyenne de -3 battement par mn... mais deux fois plus souvent symptomatique que sans anticholinestérasique\*\*\*
- \* Essais randomisés\*\*\*\* : syncopes x 1,5 mais pas de  $\neq$  significative pour chutes et fractures
- \* Mortalité identique avec ou sans ttt sauf dans les sous groupes à haut risque vasculaire et les essais portant sur les démences vasculaires
- \* Démaquillage de troubles sous-jacents du tissu nodal et indication à surveiller la conduction au long cours même une fois le traitement arrêté

\*Gill & AL. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors : a population based cohort study Arch Int Med 2009; 169: 867-73

\*\*Benetos & AL. Influence of heart rate on mortality in e French population : role of ag, gender, and blood pressure Hypertension 1999; 33 44-52

\*\*\*Park-Willie LY. & AL. Cholinesterase inhibitors and hospitalisation for bradycardia : a population-based study PLOS medecine 2009 ; 6: e1000157

\*\*\*\*Kim & AL. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events : meta-analysis of randomized controlled trials J Am Geriatr Soc 2011; 59: 1019-31

# \* Des évènements cardiovasculaires ?

- \* Troubles du sommeil
- \* Intérêt d'une prise matinale des traitements, d'un relai par la galantamine (demi vie 8 heures et liaison réversible)
- \* Paresthésies
- \* Dysgueusies
- \* Crises convulsives
- \* Hypotonie musculaire, spasmes musculaires

\* Des événements  
divers ?

\* Inhibiteurs du cytochrome P 450

(Donepezil et galantamine)

Amiodarone Vérapamil Diltiazem Flecainide Fluoxétine  
Paroxétine Érythromycine Quinidine Fluconazole  
Ketoconazole

\* Bradycardisants

Bêta bloquants Anticalciques Digoxine

\* Anticholinergiques

Psychotropes, traitements de l'instabilité vésicale

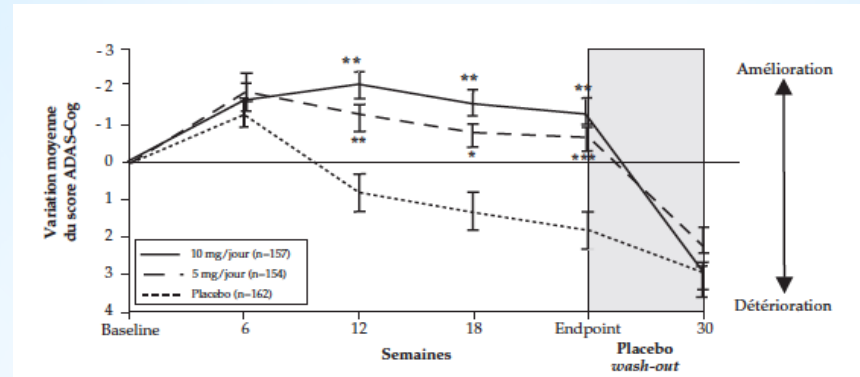
Association illogique avec un cholinergique mais aussi  
risque de manifestation cholinergique brutale en cas de  
sevrage inopiné

\* Des interactions  
médicamenteuses ?

\* Quelques cas rapportés d'agitation, confusion, à l'arrêt des traitements et régressifs à la réintroduction

**\* Syndrome de sevrage**

- \* Après arrêt du traitement, retour au performances des groupes placebo en au plus six semaines dans les études pivots



- \* Déclin perceptible même dans les formes très sévères de la maladie

\* **Un déclin brutal**

- \* En cas d'effet indésirable
- \* En cas d'opposition du patient à la poursuite de son traitement
- \* Après réévaluation en l'absence d'amélioration ou de stabilisation du MMS au 6<sup>e</sup> mois suivant le début du traitement (recommandation du NICE)
- \* En cas de perte de pertinence de la poursuite du traitement  
C'est à dire si la survenue rapide d'une aggravation du déclin n'est considérée indésirable ou susceptible d'être évaluable par aucune des parties : phase terminale de la démence

\* Quand arrêter le traitement ?

- \* Vidal Recos :
  - \* MA = 4,4 % de la population européenne de plus de 65 ans
  - \* Quels patients traiter ? : « tous les patients présentant une maladie d'Alzheimer diagnostiquée »... traiter mais pas forcément par IACE : « formes légères à modérément sévères de la maladie »
- \* HAS 19 10 2011 :
  - \* Pertinence clinique discutable : seulement cognition et activités de la vie quotidienne, pas délai d'entrée en institution, qualité de vie ou morbidité
  - \* ... néanmoins, dans le souci de ne pas priver les patients répondeurs (impossibles à identifier a priori) d'un éventuel bénéfice clinique à court terme... prise en charge par la solidarité nationale
  - \* Réévaluation attentive à un an, au cas par cas. La pertinence de la poursuite du traitement au delà d'un an ne sera décidée qu'après une réunion de concertation pluridisciplinaire
- \* HAS mars 2012 :
  - \* Reprend les commentaires de 2011

\* Coût collectif / Soins individualisés



\* Participation à des actions de formation pour les laboratoires Esai Jansen Novartis Lundbeck Parke-Davis

\* **Conflits d'intérêt**